



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**TOXINA BOTULÍNICA: APLICABILIDADE EM MEDICINA
DENTÁRIA**

Trabalho submetido por
Roman Krasnevs'kyi

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

setembro de 2018



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**TOXINA BOTULÍNICA: APLICABILIDADE EM MEDICINA
DENTÁRIA**

Trabalho submetido por
Roman Krasnevs'ky

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Professor Doutor Carlos Zagalo

setembro de 2018

Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Dr. Carlos Zagalo, pela tranquilidade e confiança transmitida em cada palavra, pela sabedoria partilhada e disponibilidade.

Ao Instituto Universitário Egas Moniz e às pessoas que fazem parte desta casa, que também considero minha, por me terem proporcionado os melhores anos.

Ao Núcleo de Estudantes de Medicina Dentária, pois provaram que com esforço e dedicação até a equipa mais heterogénea consegue grandes feitos. Cresci com o Núcleo e além de lições inestimáveis, levo comigo principalmente as pessoas.

Ao Filipe Moreira, companheiro incansável de inúmeras batalhas travadas desde o primeiro dia. Parceiro da box 58, juntos desde o primeiro dia, juntos até ao fim.

Ao Diogo C., João B. e Tiago C., pela amizade pura e por terem tornado estes anos inesquecíveis.

Ao Artem, Denis e Danil, por me conseguirem mostrar sempre que existem outras perspetivas, pela ajuda, amizade e camaradagem.

À Beatriz, a maior surpresa da minha vida. O meu anjo da guarda, o meu foco e determinação. Um agradecimento especial por nunca desistires de mim e de nós.

A toda a turma de 2013/2018, sem vocês isto não seria possível. Esta conquista é nossa.

Resumo

A toxina botulínica, produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*, causa uma paralisia muscular transitória pois impede a libertação de acetilcolina na junção neuromuscular. Atua igualmente no alívio da dor por inibição da libertação de neuromoduladores da dor e inflamação. Embora tenha sido descoberta como um veneno alimentar e desempenhado um papel de arma biológica, a toxina botulínica revelou ser um fármaco muito versátil, útil e eficaz em diversos campos da Medicina.

A aplicabilidade da toxina botulínica na Medicina Dentária inicia-se pouco depois do seu uso no tratamento de estrabismo ser aprovado. Naturalmente, no princípio era utilizada em casos de desordens musculares na área da cabeça e do pescoço. Atualmente é uma solução polivalente aplicada em áreas como a estética, em parafunções, dor, desordens temporomandibulares, cirurgia, implantologia e ortodontia.

O seu efeito é notório passados dois a três dias e transitório pois ao fim de um período compreendido entre os três e os seis meses as terminações nervosas recuperam a sua função. Os resultados obtidos são bastante satisfatórios em alguns casos e muito promissores noutros, principalmente por se tratar de um fármaco relativamente seguro e com poucos efeitos adversos.

Ainda assim, o seu uso recai para segundo plano porque geralmente recorre-se à toxina botulínica quando os tratamentos não invasivos de primeira linha fracassam. Este estatuto de suplente deve-se à falta de evidência científica que suporte o seu uso como medicamento de primeira linha. Mais estudos são necessários para entender a farmacodinâmica no organismo de modo a explorar todo o seu potencial terapêutico e manipular a sua composição melhorando o seu efeito e diminuindo os riscos. É igualmente pertinente desenvolver a investigação nessa direção para que as novas indicações terapêuticas da toxina botulínica sejam reguladas e protocoladas.

Palavras-chave: toxina botulínica, aplicabilidade, medicina dentária

Abstract

Botulinum toxin, produced by the bacterium *Clostridium botulinum*, causes transient muscle paralysis because it blocks the release of acetylcholine at the neuromuscular junction. It also acts on pain relief by inhibiting the release of pain and inflammation neuromodulators. Although botulinum toxin has been discovered as a food poison and have had a role as a biological weapon, it has proved to be a very versatile, useful and effective drug in many fields of medicine.

The applicability of botulinum toxin in dentistry begins shortly after its approval use in the treatment of strabismus. As might be expected, in the beginning it was used in cases of muscular disorders in the area of the head and neck. It is currently a versatile solution used in fields such as aesthetics, disorders, pain, temporomandibular disorders, surgery, implantology and orthodontics.

Its effect is noticeable after two to three days and transient because after a period between three and six months the nerve endings recover their function. The results obtained are quite satisfactory in some cases and very promising in others, mainly because it is a relatively safe drug with few adverse effects.

Still, its use steps into the background because botulinum toxin is often used when first-line non-invasive treatments fail. This label as a substitute is due to the lack of scientific evidence that supports its use as a first-line medicine. More studies are needed to understand the pharmacodynamics in the body in order to exploit its full therapeutic potential and manipulate its composition improving its effect and reducing the risks. It is also pertinent to develop research in this direction so that the new therapeutic indications of botulinum toxin become regulated and with protocols.

Key words: botulinum toxin, applicability, dentistry

Реферат

Ботулинический токсин, произведенный бактерией *Clostridium botulinum*, вызывает кратковременный паралич мышц поскольку он блокирует выделение ацетилхолина в нервно-мышечном соединении. Он также действует на облегчение боли, препятствуя выделению нейромодуляторов боли и воспаления. Хотя ботулинический токсин был обнаружен в качестве пищевого яда и сыграл роль биологического оружия, он оказался очень универсальным, полезным и эффективным лекарством во многих сферах медицины.

Применимость ботулинического токсина в стоматологии начинается вскоре после его одобрения при лечении косоглазия. Как и следовало ожидать, вначале он использовался в случаях мышечных расстройств в области головы и шеи. В настоящее время это универсальное решение, используемое в таких сферах как эстетика, расстройства, боль, височно-нижнечелюстные нарушения, хирургия, имплантология и ортодонтия.

Его эффект замечен через два-три дня и временный, потому что через 3-6 месяцев нервные окончания восстанавливают свою функцию. Полученные результаты являются вполне удовлетворительными в некоторых случаях и очень перспективны в других, главным образом потому что это относительно безопасный препарат с несколькими побочными эффектами.

Тем не менее, его использование падает на задний план, потому что токсин часто используется когда первоклассные не инвазивные процедуры терпят неудачу. Этот статус запасного объясняется отсутствием научных доказательств, которые поддерживают её использование в качестве лекарств первого выбора. Необходимы дополнительные исследования чтобы понять фармакодинамику в организме, чтобы использовать его полный терапевтический потенциал и манипулировать его составом, улучшая его действие и уменьшая риск. Также уместно развивать исследования в этом направлении чтобы новые терапевтические возможности ботулинического токсина стали регулироваться и с протоколами.

Ключевые слова: ботулинический токсин, применимость, стоматология

Índice Geral

I. INTRODUÇÃO	15
II. DESENVOLVIMENTO	17
1. Toxina Botulínica	17
1.1. Estrutura da toxina.....	17
1.2. Mecanismo de ação	18
1.3. Absorção	20
1.4. Distribuição	21
1.5. Ação.....	21
1.6. Metabolismo e excreção	22
1.7. Reversibilidade da paralisia nervosa induzida pela toxina botulínica.....	22
1.8. Formulações comerciais	23
2. Considerações gerais	24
2.1. Indicações	24
2.2. Contraindicações	25
2.3. Interação Medicamentosa	26
2.4. Riscos e efeitos adversos	26
2.5. Cuidados a ter pré e pós tratamento	28
3. Aplicabilidade em Medicina Dentária.....	29
3.1. Disfunções Temporomandibulares	29
3.2. Parafunções.....	33
3.3. Cirurgia e Implantologia.....	34
3.4. Sorriso gengival.....	34
3.5. Sialorreia.....	36
3.6. Outras possíveis aplicações	38
III. CONCLUSÃO.....	41
IV. BIBLIOGRAFIA	43

Índice de Figuras

Figura 1 - Estrutura da toxina botulínica tipo A. Legenda: H – cadeia pesada; L – cadeia leve; laranja S-S – ligação dissulfeto; verde – domínio de ligação; amarelo – domínio de translocação; vermelho – domínio catalítico, metaloprotease; Retirado de: “ <i>Botulinum Toxin Treatment in Clinical Medicine</i> ” (Rossetto, 2018).	18
Figura 2 - Mecanismo de ação da toxina botulínica tipo A. Retirado de: “Sensing the deadliest toxin: Technologies for botulinum neurotoxin detection” (Čapek & Dickerson, 2010).	19
Figura 3 - Localizações alvo em casos de disfunções temporomandibulares. Retirado de: “Applications of botulinum toxin in dentistry: A comprehensive review” (Srivastava, Kharbanda, Pal, & Shah, 2015).	33
Figura 4 - Músculos alvo para tratamento do sorriso gengival. Retirado de: “Botulinum Toxin for the Treatment of Excessive Gingival Display: A Systematic Review” (Nasr et al., 2016).	36

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Tipos de Toxina Botulínica e os seus alvos. Adaptado de: “Toxina Botulínica do Tipo A: mecanismo de ação” (Sposito, 2009).	20
--	----

Lista de Siglas

ATM – Articulação temporomandibular

BoNT-A – toxina botulínica tipo A

kDa – quilodaltons

SNARE - Soluble NSF Attachment Receptors

SNAP-25 - Synaptosomal-associated protein 25

I. INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas a imagem da toxina botulínica alterou a opinião pública livrando-se do rótulo de arma biológica e estabelecendo-se hoje em dia como uma opção terapêutica viável e cada vez mais versátil. O seu uso em medicina permitiu entender melhor os seus mecanismos de ação e consequentemente a sua aplicabilidade (Lovati & Giani, 2017).

Numa perspetiva histórica, a primeira referência à toxina e ao botulismo atribui-se ao médico alemão Justinus Kerner que, em 1820, correlacionou a neurotoxina à doença e propôs o seu possível uso em medicina. Em 1895 Emile-Pierre van Ermengem isola com sucesso a bactéria *Clostridium botulinum* e em laboratório infeta animais com a toxina produzida pela bactéria. No século XX inúmeros países desenvolvem a sua pesquisa numa perspetiva de a utilizarem como arma biológica. Nos finais dos anos 70 foi usada pela primeira vez numa perspetiva terapêutica por A. B. Scott para corrigir estrabismo em primatas. Em 1981, a injeção da toxina nos músculos externos do olho foi aplicada em humanos. Desde aí, foi usada em várias áreas da medicina (Majid, 2010; Tinastepe, Küçük, & Oral, 2016).

Em meados dos anos 90, após anos de resultados surpreendentes, a toxina botulínica tornou-se popular em medicina estética no tratamento de rugas e envelhecimento da pele. A par do seu contributo estético, a aplicabilidade em medicina dentária iniciou-se com injeções no masséter para o tratamento da dor e outras disfunções temporomandibulares (Majid, 2010).

II. DESENVOLVIMENTO

1. Toxina Botulínica

1.1. Estrutura da toxina

A toxina botulínica é uma proteína neurotrófica produzida pela bactéria anaeróbia e Gram-positiva *Clostridium botulinum* e é a toxina mais letal conhecida. Atualmente conhecem-se sete formas diferentes (A, B, C, D, E, F e G), embora todas tenham uma estrutura semelhante. Sabe-se que os tipos A e B causam botulismo nos humanos e possivelmente os tipos E e F terão efeitos nocivos no ser humano. Os tipos mais conhecidos e os que são utilizados na medicina são os tipos A e B (Lovati & Giani, 2017; Pirazzini, Carle, Barth, Rossetto, & Montecucco, 2018).

Qualquer serótipo da toxina é sintetizado como um polipeptídeo de cadeia única e pesa sensivelmente 150 quilodaltons (kDa). Sendo a toxina botulínica do tipo A (BoNT-A) mais comumente utilizada, este será o tipo abordado e mais explicado. Após a sua síntese, a cadeia de 150 kDa associa-se a outras proteínas, não nocivas, para formar um complexo macromolecular entre 300 e 900 kDa, composto por três proteínas diferentes. A primeira, como já referido, pesa 150 kDa. De modo a atingir todo o seu potencial biológico, o polipeptídeo tem de ser clivado em duas cadeias: uma cadeia pesada de 100 kDa e uma cadeia leve de 50 kDa com atividade catalítica. A cadeia pesada apresenta dois domínios: um de ligação (metade C-terminal da cadeia pesada) e um de translocação (metade N-terminal da cadeia pesada). A cadeia leve e a cadeia pesada estão unidas por ligações covalentes dissulfeto e aquando da sua ativação, essa ligação é quebrada. A segunda proteína é uma hemaglutinina, não tóxica, oferecendo ao complexo uma proteção parcial. Por último, a terceira é uma proteína não-hemaglutinina e esta protege a toxina da ação dos ácidos (Dolly & Aoki, 2006; Sposito, 2009; Govindaraju et al., 2016; Lovati & Giani, 2017).

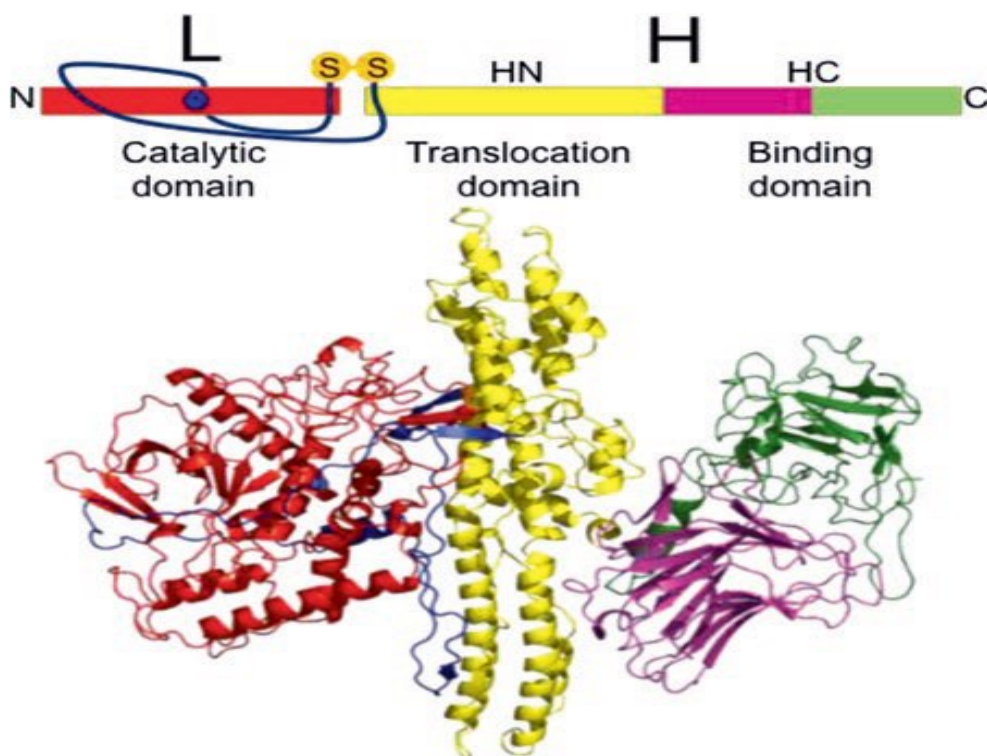


Figura 1 - Estrutura da toxina botulínica tipo A. Legenda: H – cadeia pesada; L – cadeia leve; laranja S-S – ligação dissulfeto; verde – domínio de ligação; amarelo – domínio de translocação; vermelho – domínio catalítico, metaloprotease; Retirado de: *“Botulinum Toxin Treatment in Clinical Medicine”* (Rossetto, 2018).

Após a sua absorção e dependendo da célula envolvente, epitelial ou nervosa, a estrutura da toxina pode ou não sofrer alterações. No caso das células nervosas, a ligação dissulfeto entre a cadeia pesada e a cadeia leve é quebrada. Na transcitose nas células epiteliais a estrutura mantém-se inalterada (Simpson, 2013).

1.2. Mecanismo de ação

De um modo geral, a libertação de um neurotransmissor na sinapse implica uma despolarização da membrana, ativando os canais de cálcio dependentes de voltagem de modo a que ocorra um influxo de cálcio na terminação nervosa. O aumento de concentração de cálcio leva à fusão da vesícula sináptica com a membrana plasmática libertando, deste modo, neurotransmissores na junção neuromuscular. O grupo de proteínas SNARE (Soluble NSF Attachment Receptors) serve de mediador de neurotransmissões entre as terminações nervosas, isto é, está envolvido na exocitose de vesículas. Neste grupo de proteínas destacam-se as syntaxinas e as sinaptobrevinas (Dolly & Aoki, 2006).

Descobriu-se que bastava a presença da cadeia leve de 50 kDa diretamente nas terminações nervosas para inibir a liberação de acetilcolina e que esta cadeia leve tinha atividade de protease zinco-dependente com afinidade específica para proteínas do grupo SNARE. Todas as cadeias leves de qualquer serótipo da toxina botulínica atuam no complexo de proteínas SNARE, mais propriamente na proteína de fusão SNAP-25 (Synaptosomal-associated protein 25), clivando diferentes componentes. O tipo A cliva nove aminoácidos do C-terminal da proteína SNAP-25 enquanto o tipo E cliva 26 aminoácidos. O tipo C tem ação na clivagem da syntaxina e os restantes na clivagem da sinaptobrevina. Intervindo deste modo no complexo SNARE, impede-se a exocitose da acetilcolina (Dolly & Aoki, 2006).

De um modo geral, a ação da toxina botulínica pode dividir-se em três etapas: no início tem como alvo recetores de transmissão colinérgica e liga-se a estes; depois ocorre a translocação para o interior e ação da cadeia leve intraneuronalmente, cálcio-dependente, bloqueando a liberação de acetilcolina. Cada forma da neurotoxina possui diferentes toxicidades, duração de ação e diferentes potências (Dolly & Aoki, 2006; Gardner & Barbieri, 2018).

A duração de ação e a sua potência, como já referido, dependem do serótipo da toxina botulínica e da sua cadeia leve (Gardner & Barbieri, 2018).

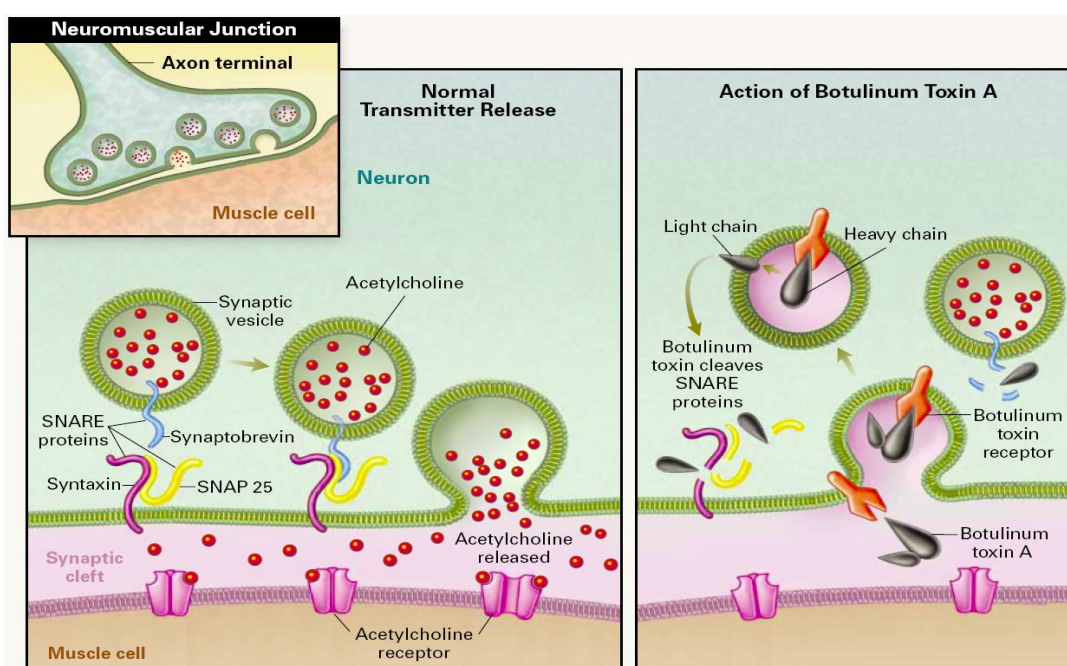


Figura 2 - Mecanismo de ação da toxina botulínica tipo A. Retirado de: “*Sensing the deadliest toxin: Technologies for botulinum neurotoxin detection*” (Čapek & Dickerson, 2010).

Na seguinte tabela encontram-se as proteínas alvo de cada tipo da toxina botulínica:

Tabela 1 - Tipos de Toxina Botulínica e os seus alvos. Adaptado de: “*Toxina Botulínica do Tipo A: mecanismo de ação*” (Sposito, 2009).

Tipo	Proteínas alvo
A	SNAP-25
B	VAMP/ Sinaptobrevina/ Celubrevina
C	Sintaxina 1A, 1B, SNAP-25
D	VAMP/ Sinaptobrevina/ Celubrevina
E	SNAP-25
F	VAMP/ Sinaptobrevina/ Celubrevina
G	Sinaptobrevina/ Celubrevina

A flacidez resultante da ação da toxina botulínica pode corresponder à uma área superior à do músculo deservado. Isto deve-se à uma paralisia retardada de neurónios motores gama em que o “*output*” dos fusos musculares é reduzido e consequentemente há uma diminuição da atividade muscular em locais adjacentes ao músculo e não apenas no local injetado. Esta deservação também se pode dever à difusão pelos tecidos (Majid, 2010).

Em última análise, a cadeia leve possui ação proteolítica nas proteínas que são responsáveis pela fusão das vesículas de acetilcolina com a membrana celular do terminal nervoso. Deste modo, induz uma deservação e relaxamento muscular temporário (Sposito, 2009; Majid, 2010).

1.3. Absorção

Segundo Simpson (2013), a toxina pode entrar no organismo do ser humano por duas vias: através de células ou membranas estruturalmente comprometidas ou através de células e membranas intactas. No primeiro caso, a entrada da toxina pode resultar, por exemplo, do consumo de drogas injetáveis, através de feridas ou ainda através de injeção propositada com finalidade terapêutica. No segundo caso, seria através de ingestão e inalação (Simpson, 2013).

Atualmente, podem-se utilizar métodos diretos de medição da absorção da toxina, seja com recurso à medição da concentração no soro ou plasma. Assim, à luz das recentes investigações e segundo Simpson (2013) podemos concluir:

- A transcitose da toxina botulínica é um processo ativo. A absorção implica a ligação da toxina aos recetores da superfície apical das células epiteliais.
- A toxina botulínica é capaz, *per si*, de se ligar aos recetores e atravessar a membrana epitelial. As proteínas hemaglutininas e as não-hemaglutininas não são necessárias para a absorção, visto que a sua concentração incluindo esse grupo de proteínas ou sem elas, é bastante semelhante.
- A resposta celular das células epiteliais e das células nervosas é diferente e isto deve-se ao destino da toxina botulínica. Após a endocitose na célula nervosa ocorre uma alteração estrutural da toxina provocada pela acidez do lúmen celular. Esta facilita a translocação entre membranas para o citosol. Na célula epitelial o processo é distinto. Após a endocitose, a toxina é transportada numa vesícula pela célula e entra na circulação sanguínea.

1.4. Distribuição

A toxina que entra na circulação sanguínea distribui-se pelo fluido extracelular presente no organismo, exceto nas células do sistema nervoso. Atualmente sabe-se que a distribuição e a eliminação não são dose-dependentes. Estudos *in vivo* e *ex vivo* demonstram ausência de metabolitos na corrente sanguínea, levando a concluir que o complexo proteico mantém-se intacto e ativo durante largos períodos de tempo, ou até chegar às células alvo ou até ser excretada (Simpson, 2013).

1.5. Ação

Sabendo de antemão que a toxina botulínica inibe a exocitose da acetilcolina e com isso provoca relaxamento das fibras musculares, a sua ação vai depender, primeiramente, do serótipo da toxina utilizada. Incluímos também como fatores influenciadores a dose administrada, a espécie em que se utiliza, a via de administração e por último o tipo de terminação nervosa (Pirazzini, Rossetto, Eleopra, & Montecucco, 2017).

Os efeitos clínicos ocorrem passados três a sete dias, embora nos primeiros três dias os resultados já começam a ser visíveis. O pico do efeito ocorre às duas semanas após administração, período em que estabiliza até a recuperação do nervo, que pode variar entre os três e os seis meses. Ainda assim, normalmente a duração de ação ronda os três meses (Majid, 2010; Pirazzini et al., 2018).

1.6. Metabolismo e excreção

O metabolismo e o mecanismo de excreção da toxina botulínica ainda não são totalmente conhecidos e compreendidos. Estes processos, que de um modo geral aplicam-se a generalidade de proteínas, na verdade não se aplicam à toxina botulínica. A neurotoxina não segue a via normal de metabolização e excreção, nomeadamente pelas proteases (Simpson, 2013).

O mecanismo mais plausível de metabolização e excreção aponta para a biotransformação hepática, embora não haja nenhuma prova concreta nesse sentido (Simpson, 2013).

Existindo indícios em como a cadeia leve é que é a responsável pela inibição da exocitose de neurotransmissores, poucos ou nenhuns estudos foram direcionados para a cadeia pesada. Assim, estimam-se três possíveis vias de metabolização da cadeia leve e consequentemente a diminuição da sua ação: exportação nuclear, difusão e proteólise. É importante reforçar que são apenas hipóteses propostas (Simpson, 2013).

Atualmente são necessários mais estudos, tanto a nível químico e biológico da toxina, desde a sua ingestão até à sua excreção, porque entendendo estes mecanismos consegue-se moldar a toxina de acordo com as nossas necessidades terapêuticas e ainda permitiria aumentar a eficácia de uma vacina para o botulismo (Gardner & Barbieri, 2018).

1.7. Reversibilidade da paralisia nervosa induzida pela toxina botulínica

A principal diferença que se destaca das outras toxinas é que a toxina botulínica causa uma paralisia reversível, sem causar dano às células nervosas, ao contrário das outras. Esta capacidade deve-se ao facto desta não ser citotóxica e não degenerar

axónios. Mesmo reavaliando a longo prazo, em doses terapêuticas, as células nervosas não sofrem danos. Estes resultados suportam a visão geralmente aceite de que a duração da paralisia induzida pelas toxinas botulínicas reflete o tempo de vida da cadeia leve da toxina dentro do citosol neuronal (Pirazzini et al., 2017).

Aparentemente, a paralisia resultante da injeção com a neurotoxina seguida de recuperação da função pode ocorrer muitas vezes, uma após a outra, sem perda da função da junção neuromuscular, e isso está na base das injeções repetidas dessas neurotoxinas na terapia humana (Pirazzini et al., 2017).

1.8. Formulações comerciais

Atualmente o mercado mundial da toxina botulínica e o seu uso médico baseia-se nos tipos A e B da neurotoxina. Quase todos os fármacos existentes são derivados do tipo A e apenas um do tipo B (Pirazzini et al., 2017).

De momento existem três tipos de toxina botulínica do tipo A no mercado europeu e dos Estados Unidos da América. Os três têm por base a neurotoxina do tipo A mas com alguma variação nos constituintes e nos excipientes. As formulações comerciais são as seguintes: toxina abobotulínica A, incobotulínica A e onabotulínica A. As toxinas abobotulínica A e a onabotulínica A possuem a parte ativa com 150 kDa e fazem parte de um complexo com outras proteínas em que estas não influenciam nem a potência, nem a estabilidade e difusão. A toxina incobotulínica A é uma versão purificada, sem quaisquer proteínas presentes (Grosset, Tyrrell, & Grosset, 2015).

A toxina botulínica do tipo B já se encontra no mercado desde o ano 2000 e as diferenças para o tipo A são grandes. O seu método de preparação, do pH mais ácido e do seu armazenamento a temperaturas mais elevadas fazem com que o tipo B da toxina seja mais fácil de utilizar. As dosagens existentes atualmente no mercado também são superiores na toxina botulínica B e a sua difusão tecidual após a injeção também é maior comparativamente a BoNT-A. O uso da toxina do tipo B poderá ser extremamente útil em casos de resistência à BoNT-A, pois as toxinas são antigenicamente diferentes (Sadick, 2003).

2. Considerações gerais

2.1. Indicações

Segundo Patil e colaboradores (2016) os tipos A e B estão indicados seja como terapia de primeira linha ou em caso de insucesso com tratamento convencional, nas seguintes situações (Patil et al., 2016):

- Espasticidade
 - Traumatismo cerebral
 - Enfarte
 - Paralisia cerebral
 - Esclerose múltipla
 - Lesões da espinhal medula
- Distúrbios não-distónicos da atividade muscular involuntária
 - Tremores
 - Tiques
 - Mioquimia
 - Trismus
 - Bruxismo noturno
 - Espasmo hemifacial
- Distonias focais
 - Blefaroespasma
 - Distonia cervical
 - Distonia dos membros
 - Distonia oromandibular
 - Distonia orolingual
- Estrabismo
 - Movimento do olho conjugado
 - Nistagmo
- Dores crónicas e espasmos musculares localizados
 - Síndrome miofascial
 - Cefaleias crónicas
 - Desordens temporomandibulares
 - Dor neuropática
 - Dores lombares crónicas

- Cefaleias de tensão
- Desordens do músculo liso
 - Hipertrofia prostática benigna
 - Acalasia da cárdia
 - Hemorroidas
 - Fissuras anais crónicas
- Sudação, salivação e alergias
 - Rinite alérgica
 - Hiperidrose palmar e axilar
 - Síndrome de Frey
- Uso estético
 - Hipertrofia do platisma
 - Linhas faciais hipercinéticas

Podemos ainda agrupar as indicações em áreas como a oftalmologia, neurologia, dor, urologia, gastroenterologia, dermatologia e psiquiatria (Huang, Foster, & Rogachefsky, 2000; Pirazzini et al., 2017).

2.2. Contraindicações

O uso da toxina botulínica com fins terapêuticos está contraindicado em casos de desordens de transmissão neuromuscular, de hipersensibilidade imunológica e ainda em casos de infeção e/ou inflamação no local da injeção (Huang et al., 2000; Pirazzini et al., 2017).

Nos distúrbios de transmissão neuromuscular destacam-se condições como a miastenia grave e a síndrome de Lambert-Eaton. Esta última é uma doença autoimune rara, frequentemente associada à malignização de células. Caracteriza-se por fraqueza muscular nos membros inferiores ou generalizada, rigidez ou dor muscular e arreflexia. Apresenta também como sintomas diplopia e boca seca. Na síndrome de Lambert-Eaton, a fraqueza muscular resulta de anticorpos gerados especificamente contra os canais de cálcio dependentes de voltagem nos terminais nervosos pré-sinápticos inibindo a libertação de acetilcolina, levando a uma perturbação da transmissão

neuromuscular (Huang et al., 2000; Kesner, Oh, Dimachkie, & Barohn, 2018; Sanders et al., 2018).

O caso da miastenia grave é semelhante ao anterior, mas com uma etiologia diferente. A fraqueza na miastenia grave é causada por anticorpos gerados contra recetores de acetilcolina, tirosina quinase músculo-específica ou recetores pós-sinápticos na junção neuromuscular (Huang et al., 2000; Gilhus & Verschuuren, 2015).

2.3. Interação Medicamentosa

Existem vários fármacos que atuam na junção neuromuscular e que, teoricamente, interferem com a ação da toxina botulínica. Esta ação pode ser potenciada com uso de antibióticos aminoglicosídeos e inibindo a libertação de acetilcolina, poderá produzir um quadro clínico de botulismo. Por outro lado, pode ter um efeito antagonista se usado com quinolina, impedindo a ligação da toxina aos recetores ou inibindo o processo lisossomal. Contudo, estes cenários descritos são apenas possibilidades pois de momento não se conhecem interações entre fármacos e a neurotoxina e por isso não requer nenhum ajuste ou alteração na medicação tomada (Huang et al., 2000; Patil et al., 2016).

Apenas é recomendado um acompanhamento mais cuidado em pacientes medicados com aminoglicosídeos, anticolinérgicos e outros fármacos que atuam a nível do bloqueio neuromuscular (Pirazzini et al., 2017).

2.4. Riscos e efeitos adversos

As complicações resultantes da administração da toxina botulínica relacionam-se, primeiramente, com o tipo da toxina e a sua dose. Em seguida, há que ter em conta a história clínica do paciente, a área médica em que está a ser tratado e por último o local da administração. Os riscos e efeitos adversos refletirão o resultado da conjugação destes fatores. No que diz respeito à gravidez, não há evidência científica que aponte um risco acrescido ou efeitos teratogénicos no feto após injeção com toxina botulínica ou mesmo após botulismo. Os potenciais riscos para o feto são considerados mínimos e semelhantes à população em geral porque a concentração da toxina no sangue periférico é muito reduzida e ainda devido ao peso molecular a toxina botulínica não atravessa a

placenta. Ainda que a maior parte dos resultados indique que é seguro, recomenda-se avaliar os potenciais riscos e os benefícios tanto para a paciente grávida como para o bebê antes de utilizar a toxina botulínica (Brin et al., 2016; Cohen & Scuderi, 2017).

Numa perspectiva sistémica os efeitos adversos são também diminutos ou mesmo nulos. Tal facto deve-se, como já referido anteriormente, à níveis imensuráveis da toxina na circulação periférica. Mesmo que haja difusão pelos tecidos circundantes, esta é acompanhada por uma diluição e portanto vai perdendo o seu efeito. No entanto já foram registados casos de fraqueza muscular generalizada, visão distorcida, ptose palpebral, dores de cabeça, tonturas e raramente provocam efeitos semelhantes ao botulismo. Existem registos de casos em que a toxicidade resultou em insuficiência respiratória e disfagia. Estes efeitos adversos foram todos registados com doses excessivamente altas ou devido ao estado de saúde do paciente e portanto a injeção com a toxina teve pouca influência (Alimohammadi & Punga, 2017; Cohen & Scuderi, 2017; Pirazzini et al., 2017).

A maioria dos efeitos adversos são locais e nem se deve tanto à substância injetada, mas sim devido à injeção em si. Portanto não é de estranhar que os sintomas mais relatados sejam os seguintes e todos no local da injeção: dor, rubor, edema, hematoma, eritema, prurido e ardor (Cohen & Scuderi, 2017; Mittal, Single, & Aggarwal, 2017).

No entanto, registam-se vários efeitos adversos dependendo da área injetada. A título de exemplo, nas áreas aplicadas à cabeça e pescoço, além dos já supracitados, podem surgir assimetrias faciais, paralisia do nervo facial, ptoses, blefaroptose, assimetrias labiais, paralisias musculares, xerostomia, trismus e cálculos salivares. Ainda assim, todos os efeitos adversos não são graves e transitórios, em que a situação resolve-se espontaneamente no decorrer de algumas semanas (Majid, 2010; Morra et al., 2016; Cohen & Scuderi, 2017).

A toxina botulínica apresenta-se hoje em dia como um medicamento seguro, com poucos riscos associados. No entanto, não quer dizer que estes não possam ocorrer. O médico deverá estar atento e acompanhar o paciente após o tratamento. De modo a minimizar ocorrências indesejadas há vários pontos-chave a reter:

- A administração da toxina deve ser feita apenas por pessoal médico e autorizado. Pessoas não qualificadas para o efeito põem em risco o bem-estar do doente (Pirazzini et al., 2017).
- Utilizar apenas formas comerciais da toxina autorizadas pelas entidades reguladoras competentes. Material contrafeito ou não regulado poderá levar a consequências potencialmente fatais (Pirazzini et al., 2017).
- A técnica de infiltração deve ser correta, desde o calibre da agulha, ao seu posicionamento e à força aplicada aquando da injeção. Tendo essa atenção, diminui-se a difusão da toxina pelos tecidos circundantes (Patel, 2018).
- Cumprir as recomendações do fabricante (Nayyar, 2014).
- Adotar cuidados específicos antes da administração e fornecer informações ao paciente com os cuidados que este deve ter após o tratamento (Nayyar, 2014; Patel, 2018).

2.5. Cuidados a ter pré e pós-tratamento

A variedade de indicações terapêuticas, seja da toxina botulínica tipo A ou B, dificultam o processo de criação de um protocolo abrangente e universal no que toca aos cuidados a ter. Ainda assim, as noções básicas mencionadas a seguir aplicam-se a generalidade dos tratamentos. Como referido anteriormente, seguir as recomendações do fabricante e escolher a agulha correta, normalmente entre os 26 e 30 Gauge, é essencial. Para preparar a pele para a punção recomenda-se limpar com umas compressas e álcool. A aplicação de um anestésico tópico é opcional, mas poderá ter um efeito bastante benéfico até na atitude do paciente. Em certos casos poderá ser necessário palpar previamente a zona para encontrar as nossas estruturas anatómicas alvo. Por fim, aspirar antes de injetar a solução impede o seu depósito nas artérias que levariam a difusão e não teriam a potência do efeito pretendido (Nayyar, 2014).

No que toca às recomendações ao paciente após o tratamento, as indicações dadas eram muito restritivas e por falta de evidência científica que as suportassem deixaram de ser fornecidas aos doentes por alguns médicos. Ainda assim, são considerações a reter pelos pacientes como não usar maquilhagem nas primeiras doze horas, não massajar as áreas injetadas durante três dias, não realizar atividade física

intensa nas vinte e quatro horas posteriores, não se deitar durante quatro horas, aplicar frio ou gelo na zona e não andar de avião nas primeiras vinte e quatro horas. Estas recomendações, como já referido, carecem de suporte científico. No sentido inverso, as indicações com alguma evidência científica e que devem ser dadas são as seguintes: a pele deve ser mantida limpa e não se deve tocar a zona nas primeiras três a quatro horas após a injeção; o doente deve exercitar, se for o caso, o músculo contraindo-o e relaxando para que a absorção se torne mais eficiente; evitar exposição solar prolongada enquanto a área injetada apresentar edema ou vermelhidão e usar sempre um protetor solar igual ou superior a Fator trinta (Patel, 2018).

Todos os procedimentos visam diminuir a ocorrência de complicações e efeitos adversos durante e após o tratamento, visto que na generalidade estes prendem-se com a técnica infiltrativa e apenas alguns pela difusão da neurotoxina (Patel, 2018).

3. Aplicabilidade em Medicina Dentária

3.1. Disfunções Temporomandibulares

Disfunção temporomandibular é um termo utilizado para descrever um conjunto de situações clínicas que afetam a articulação temporomandibular (ATM), os músculos mastigatórios e estruturas associadas ou adjacentes. Estima-se que 15% da população adulta mundial necessite de tratamento para esta condição. Os sinais e sintomas mais comuns incluem crepitações, estalidos, desvios e deflexões na abertura da boca, trismus e ainda dor aguda ou crónica nas áreas envolventes. Outros sintomas incluem dores irradiadas para a zona da cabeça e pescoço, limitações nos movimentos excursivos da mandíbula e maloclusão. A etiologia destas disfunções é complexa e variada pois pode estar ligada às estruturas anatómicas envolvidas, a um trauma, hábitos parafuncionais, à saúde em geral e ainda a fatores psicossociais (Chen, Chiu, Chen, & Chuang, 2015; Kim, Yun, & Kim, 2016; Ataran et al., 2017).

Qualquer tratamento de sucesso inicia-se com um correto diagnóstico e a história clínica do paciente torna-se indispensável. Dependendo da causa dos sintomas, a vasta gama de tratamentos tem de ser multidisciplinar e engloba uns não-invasivos, passando pela fisioterapia, farmacoterapia e goteiras oclusais, e outros mais invasivos, como a

artrocentese, artroscopia e cirurgia. Numa primeira instância, o objetivo destes tratamentos é aliviar os sintomas e devolver qualidade de vida aos pacientes, pois algumas situações são muito condicionantes no quotidiano dos doentes. Tendo esse objetivo cumprido, tenta-se então resolver a etiologia, a causa da disfunção. É importante referir que ainda hoje não há consenso entre autores e estudos acerca de uma estratégia de intervenção nestas condições patológicas (Chen et al., 2015; Kim et al., 2016; Ataran et al., 2017; Racich, 2018).

A primeira abordagem ao problema é sempre de uma perspetiva conservadora, não-invasiva. Como os exemplos não-invasivos referidos anteriormente, estes atuam normalmente nos músculos mastigatórios no geral e não em músculos específicos (Ataran et al., 2017; Racich, 2018).

A toxina botulínica surge como um possível tratamento, especialmente quando as terapias convencionais fracassam. Uma das principais vantagens é ser minimamente invasivo, além de induzir relaxamento muscular e igualmente percebeu-se que teria um papel importante na neuromodulação da dor levando à redução da mesma (Ataran et al., 2017; White, Ahmed & Ondhia, 2018).

Disfunções de origem muscular

Nesta categoria tem de se dar destaque à dor miofascial dos músculos da mandíbula e do sistema mastigatório no geral, pois segundo Manfredini e colaboradores (2011) é a forma de disfunção temporomandibular mais frequente no mundo, visto ser o fator principal responsável por mais de metade das consultas em clínicas especializadas (Manfredini et al., 2011).

Estas condições de desordem caracterizam-se por uma atividade colinérgica acentuada levando a hiperatividade muscular, e conhecendo o efeito inibitório prolongado da toxina botulínica nas terminações nervosas colinérgicas tanto na junção neuromuscular como nas terminações simpáticas e parassimpáticas, a aplicação da neurotoxina nos casos de dor miofascial e de hiperatividade muscular surgiu como uma resposta bastante atrativa. Estudos feitos na última década indicam que injeções com BoNT-A acabam por ser um tratamento seguro e eficaz na diminuição dos sintomas associados à dor miofascial, com efeitos adversos leves a moderados e transitórios. Os

principais resultados registados incluem redução da dor, ausência de rigidez muscular e melhoria da função mastigatória (Majid, 2010; Guarda-nardini, Stecco, Stecco, Masiero & Manfredini, 2012; White et al., 2018).

O alívio da dor pode ser explicado por uma série de mecanismos diferentes, mas a hipótese que reúne maior consenso é a de que o alívio da dor é o resultado da inibição da libertação de neuromoduladores da dor, como de glutamato, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina e substância P, dos neurónios sensoriais dos gânglios da raiz dorsal, neurónios sensitivos e células cultivadas por satélite trigeminal, após a clivagem das proteínas SNARE. Esta inibição leva à dessensibilização periférica de fibras nociceptivas e redução da sensibilização central. Estudos em animais mostram que além de inibir a libertação de glutamato, reduz também a inflamação local. Existe evidência de que a toxina injetada viaja para a medula espinhal e inibe a libertação de substância P de neurónios espinhais, juntamente com uma redução da expressão da proteína c-Fos no nível da medula (Nagi, Patil, Sahu, Jain, & Naidu, 2017; Mittal, Clinic, Jabbari, & Haven, 2018).

Em 2012, Guarda-nardini e seus colaboradores, através de um ensaio clínico randomizado, compararam a eficácia a curto prazo entre a manipulação fascial e injeções com BoNT-A no alívio da dor miofascial dos músculos mastigadores. Trinta pacientes, com o diagnóstico de dor miofascial, de acordo com o RCD/TM, foram incluídos no ensaio, e separados em grupo A - injeção de toxina botulínica de sessão única e grupo B - manipulação fascial de sessões múltiplas. Os parâmetros avaliados, antes, após e 3 meses depois da conclusão do tratamento, foram: a dor máxima medida na Escala Visual Analógica e amplitude de movimentos em milímetros, incluindo abertura máxima, protrusão e lateralidades. Ambos os tratamentos demonstraram eficácia semelhante no tratamento dos sintomas da dor miofascial. A manipulação fascial apresentou eficácia ligeiramente superior no alívio imediato da dor, enquanto a BoNT-A na melhoria da amplitude de movimentos. Os resultados obtidos estão em unanimidade com estudos encontrados na literatura, os quais apoiam os tratamentos conservadores, como opção terapêutica eficaz no alívio dos sintomas da dor miofascial (Guarda-nardini et al., 2012).

De um modo geral, estudos da última década apontam a toxina como um fármaco eficaz e com muito potencial no tratamento de desordens musculares e no controlo da dor

sem ter os efeitos adversos já bem documentados da farmacoterapia largamente utilizada, como efeitos a nível do sistema nervoso central, dependência e abuso. No entanto, estas aplicações também têm efeitos adversos específicos além dos já referidos. Além dos efeitos leves, como dor nos músculos injetados e fraqueza muscular indesejada, em administrações repetidas em músculos de humanos e animais reportam-se alterações estruturais nas fibras musculares parcialmente irreversíveis. Ou seja, ao interromper a terapêutica com BoNT-A o músculo recupera a sua estrutura e elasticidade, mas não a 100%. Estes novos dados, embora de estudos com bastantes limitações, exploram a possibilidade de consequências a longo prazo irreversíveis como atrofia muscular (Mathevon et al., 2015; Nagi et al., 2017; Pirazzini et al., 2017).

Desordens de origem articular

A luxação da articulação temporomandibular da mandíbula não fraturada envolve mais frequentemente a luxação bilateral das cabeças mandibulares anterior aos tubérculos articulares, sem redução espontânea. Normalmente são afetados os adultos entre 25 e 45 anos de idade. Os fatores desencadeantes mais comuns estão intrinsecamente ligados a atividades diárias, como bocejar, rir ou morder. Por outro lado, a luxação pode ser causada pela abertura mandibular prolongada e forçada num paciente medicado com tónus muscular diminuído (Prechel, Ottl, Ahlers, & Neff, 2018).

Além das alterações neuromusculares e neurológicas, a perda de peças dentárias contribui para a perda de suporte posterior e é considerada uma predisposição à luxação da articulação temporomandibular. Numa população cada vez mais envelhecida, é expectável um aumento futuro na incidência (Prechel et al., 2018).

Estudos iniciais sugeriram a atividade do pterigóideo lateral ou atrito entre o disco articular e o côndilo levavam aos característicos estalidos da ATM. Os estalidos foram eliminados permanentemente com uma pequena mas notória melhoria na relação côndilo-disco (Majid, 2010).

Outro artigo refere que o cálculo do local de injeção foi feito com recurso ao eletromiograma. Utilizando esse método e numa reavaliação de quatro meses, a recorrência de estalidos articulares fixou-se em dez por cento, ou seja, um em dez indivíduos (Ataran et al., 2017).

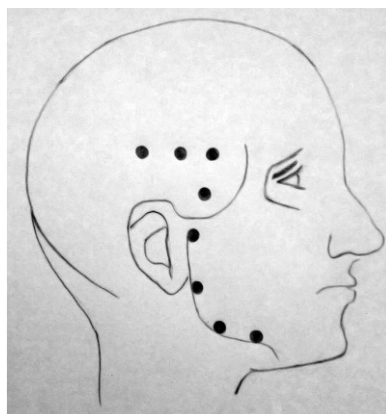


Figura 3 - Localizações alvo em casos de disfunções temporomandibulares. Retirado de: “*Applications of botulinum toxin in dentistry: A comprehensive review*” (Srivastava, Kharbanda, Pal, & Shah, 2015).

A injeção da BoNT-A é invasiva, mas é uma opção relativamente conservadora. É indicado especificamente em pacientes para os quais o tratamento conservador da luxação atual da ATM falhou e para o qual a cirurgia apresenta grandes riscos (Majid, 2010).

3.2. Parafunções

O bruxismo é uma atividade repetitiva dos músculos da mandíbula, caracterizada por apertamento ou ranger dos dentes. Pode ser dividido em bruxismo cêntrico e excêntrico, se for um ranger diurno e noturno, respetivamente. Ao levar as fibras musculares ao relaxamento as consequências do apertamento dos dentes diminuem porque diminui a força exercida. A injeção repetitiva torna-se assim um tratamento eficaz no alívio de sintomas associados e de complicações futuras como desgaste dentário e traumas oclusais (Mittal et al., 2017; Jankovic, 2018).

Os sinais clínicos dos pacientes com hipertrofia do masséter remetem para a musculatura da mandíbula desenvolvida, com músculos aumentados em tamanho, o que altera a conformação da face. Para tratar estas situações o mais comum é recorrer-se à cirurgia ressectiva. Evidentemente existem complicações associadas à cirurgia, nomeadamente a formação de hematoma, a paralisia do nervo facial, risco de infeção, limitação da abertura e possíveis sequelas da anestesia geral. É aqui que a injeção da BoNT-A torna-se apelativa pois registou-se uma redução da hiperatividade muscular. Contudo, os efeitos adversos associados causam decréscimo transitório da eficácia mastigatória e ainda diminui o volume ósseo na zona do ângulo mandibular. Estes efeitos não são frequentes mas implicam um cuidado e monitorização reforçados (Park, Kim, Kang, Kim & Choi, 2013; Lee, Kim, Lee, Yu, & Baik, 2017; Mittal et al., 2017).

3.3. Cirurgia e Implantologia

Pacientes submetidos à cirurgias poderiam beneficiar da aplicação da BoNT-A antes da operação. A sobrecarga dos músculos mastigatórios pode impedir osteointegração de implantes. O relaxamento muscular obtido tem uma ação terapêutica permitindo cicatrização de fraturas num meio mais estável e estabilidade de implantes dentários. Possui igualmente propriedades inflamatórias locais, o que permite que a recuperação tecidual seja mais rápida (Mittal et al., 2017).

A BoNT-A pode ser aplicado também no pós-operatório para ajudar e acelerar a cicatrização. Não existe propriamente consenso nem evidência científica que suporte o seu uso de modo a melhorar a cicatrização, mas alguns estudos apontam para mais uma possível indicação terapêutica. Na formação da cicatriz ocorre remodelação e maturação de miofibroblastos que retraem a superfície da ferida. Ocorre também quebra do colagénio tipo três e sua substituição pelo colagénio tipo um, o que contribui para o fortalecimento da cicatriz. A toxina botulínica acaba por diminuir a espessura da cicatriz hipertrófica. Infelizmente a evidência científica existente atualmente é bastante limitada e mais estudos serão necessários para determinar todo o potencial terapêutico na cicatrização tecidual. Esta qualidade torna-se importante na prática de medicina dentária para um clínico geral ou um especialista em patologia oral, pois ambos estão capacitados para realizar biópsias na cavidade oral. Transpondo as mesmas cirurgias para a área da face, tornar a cicatriz o mais disfarçada possível torna-se uma missão em que se tenta corresponder aos padrões da estética. Esta é uma potencialidade bastante promissora que carece de maior investigação (Prodromidou et al., 2015; Chambers, 2018).

O mesmo potencial aplica-se ao campo da cirurgia maxilofacial ortognática na medida em que promove a cicatrização (Shah, Patel, Panchal, Mehta & Nanavati, 2014).

3.4. Sorriso gengival

O sorriso é um dos pilares no que toca a expressão de emoções. É facilmente lido em qualquer parte do mundo como uma expressão de felicidade ou prazer, mas pode também envolver emoções menos positivas. Inegável é o facto de ser uma forma de reflexão de sentimentos e que inevitavelmente possui conotações estéticas. É nesta visão que os tratamentos dentários e ortodônticos cada vez mais têm uma grande

preocupação estética, além da promoção de saúde, sendo igualmente um parâmetro de sucesso clínico. A beleza de um sorriso não depende apenas das peças dentárias, da sua cor, forma ou tamanho, mas envolve também o tecido gengival e a conformação dos lábios. Para produzir um sorriso estético é necessário que todos estes fatores estejam em harmonia (Nasr, Jabbour, Sidaoui, Haber & Kechichian, 2016; Pedron & Mangano, 2018).

O sorriso gengival define-se pela exposição exagerada de gengiva no ato de sorrir, normalmente considerado quando superior a três milímetros, constituindo-se assim como um problema estético e de higiene oral. Em relação à questão estética, é evidente que a sobre-exposição de gengiva é percebida de formas diferentes em diferentes países e culturas e, em última análise, será uma percepção subjetiva. Em casos considerados inestéticos tem efeitos diretos na saúde geral do doente porque afeta a sua autoestima e confiança. Pode ter uma etiologia esquelética, gengival ou muscular - hiperatividade dos músculos elevadores do lábio. O tratamento mais recorrente é o cirúrgico, com recurso à osteotomia maxilar LeFort I se for de etiologia óssea – excesso vertical no maxilar – ou gengivectomias ou com recurso à cirurgia para ressecção de músculos envolvidos no sorriso, como por exemplo o risório, elevador do lábio superior e da asa do nariz, orbicular da boca e o zigomático (Shah et al., 2014; Govindaraju et al., 2016; Moura et al., 2017).

Quase todos os tratamentos apresentados como soluções revelam-se bastante invasivos e irreversíveis. A toxina botulínica acaba por ser uma solução atrativa pois oferece uma solução minimamente invasiva e reversível. O cariz temporário da ação da toxina permite aos pacientes recorrer a técnicas mais invasivas, se assim o desejarem, mais tarde. É preciso igualmente ter em conta que com o envelhecimento perde-se tonicidade muscular e com isso o nível de exposição gengival baixa, o que parece atrair cada vez mais médicos e pacientes para uma solução não-invasiva e reversível (Nasr et al., 2016).

Injeções com BoNT-A no músculo elevador do lábio superior e da asa do nariz através da inibição de acetilcolina na sinapse permitem que o relaxamento muscular provocado leve à uma exposição gengival menor. Os resultados obtidos são bastante promissores, tanto pela segurança como pela duração de ação. Tal deve-se ao facto de

apresentar resultados clínicos visíveis entre dois a dez dias após a injeção e atingir o potencial terapêutico após duas semanas e possuir um efeito de meses (Shah et al., 2014; Pedron & Mangano, 2018).

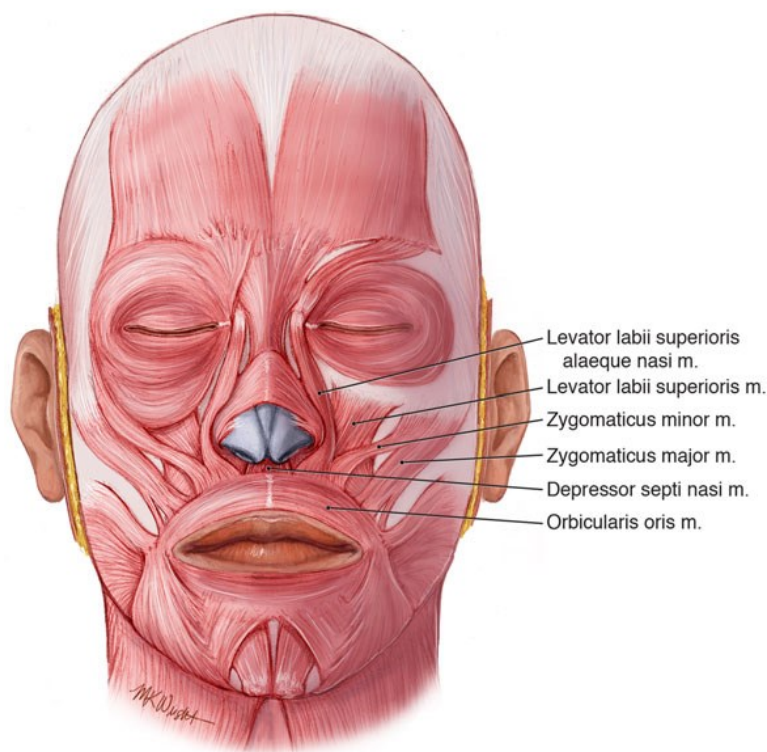


Figura 4 - Músculos alvo para tratamento do sorriso gengival. Retirado de: “*Botulinum Toxin for the Treatment of Excessive Gingival Display: A Systematic Review*” (Nasr et al., 2016).

A BoNT-A acaba por ser um tratamento eficaz e uma alternativa minimamente invasiva viável, podendo ser utilizada isoladamente ou combinada com tratamentos cirúrgicos para obter os resultados desejados (Sánchez et al., 2017; Pedron & Mangano, 2018).

3.5. Sialorreia

A sialorreia ou hipersalivação é uma condição caracterizada por uma produção excessiva de saliva, o que além de ter um impacto social, compromete a coordenação da deglutição. Normalmente aparece associada a inúmeras desordens neurológicas (Restivo et al., 2018).

Além do impacto já mencionado, o excesso de saliva compromete o normal funcionamento do organismo podendo complicar a respiração e aspiração, causando

igualmente infecções e irritações orais e periorais frequentes. De modo a minimizar estes sinais e sintomas o tratamento convencional é multidisciplinar e além de envolver médicos, neurologistas e fisioterapeutas, passa por fármacos anticolinérgicos, cirurgia e irradiação das glândulas salivares. No entanto, a farmacoterapia revela-se muitas vezes ineficaz com efeitos adversos sistémicos desagradáveis. As restantes opções são eficazes mas são invasivas e acarretam grandes riscos, tanto locais como sistémicos (Alvarenga, Campos, Dias, Melão, & Estevão-Costa, 2017; Restivo et al., 2018).

O potencial terapêutico da toxina botulínica deve-se à sua ação nas terminações nervosas. Deste modo, injeções nas glândulas salivares inervadas pelo sistema parassimpático produzem uma diminuição da atividade da glândula e consequentemente diminui a excreção de saliva (Alvarenga et al., 2017).

Num estudo de Restivo (2018) explora-se a relação entre o efeito da toxina botulínica e o número de glândulas injetadas. Os resultados mostram que houve, de facto, uma redução da sialorreia na generalidade dos pacientes e que a redução mais evidente ocorreu às duas semanas. No entanto não teve efeitos pejorativos na mastigação em geral, pois a quantidade de saliva produzida era suficiente para a deglutição de comida e bebidas. Com este estudo chegaram também a conclusão que quantas mais glândulas forem injetadas, maior é o efeito e consequentemente uma maior redução na salivação (Restivo et al., 2018).

Num outro estudo, Alvarenga e colaboradores (2017) afirmam que se devem dar tantas injeções da BoNT-A enquanto for eficaz, ou seja, uso a longo prazo. Defendem também que as evidências encontradas são muito sólidas. No entanto, mais estudos nesta área são necessários para entender realmente os seus efeitos a longo prazo fruto de injeções repetidas (Alvarenga et al., 2017).

Contudo, existe alguma literatura que refere que tratamento com BoNT-A causa alterações no pH salivar, tornando a saliva um pouco mais ácida, e aumenta o risco de cáries. O efeito é mais notório na diminuição do fluxo salivar e na alteração da viscosidade da saliva. Tendo este conhecimento recomenda-se que estes doentes devam receber um cuidado oral especial e adaptado (Ferraz dos Santos, Dabbagh, Daniel, & Schwartz, 2016).

3.6. Outras possíveis aplicações

Além de efeitos estéticos, não só nas rugas da face, possui um potencial por explorar na melhoria da cicatrização de tecidos, válido para cirurgias estéticas e biópsias. Outra das possíveis aplicações seria no desenvolvimento de uma oclusão equilibrada. Após cirurgia ortognática ou fratura de mandíbula o relaxamento muscular obtido graças à BoNT-A melhora a estabilidade da mandíbula e a oclusão. Podia igualmente ser usado em casos de oclusão desequilibrada de etiologia esquelética em crianças, enquanto estivessem na fase de crescimento (Seok & Kim, 2018). Existem evidências que pode resultar também em casos de rinite no alívio de sintomas (Zhang, Tan, & Loh, 2017), no tratamento de tiques e tremores (Jankovic, 2018), dores crónicas e cefaleias (Patil et al., 2016) e ainda distúrbios de fala ou gaguez (Ludlow, 1990).

A rinite alérgica, especialmente em crianças, tende a provocar alterações na oclusão. O paciente torna-se respirador oral por ter as mucosas nasais inflamadas e o nariz entupido, reduzindo a pressão do ar no palato e levando a deformação deste, aprofundando o palato duro e alterando a posição dos maxilares e das peças dentárias. Injeções com toxina botulínica reduzem a inervação parassimpática do nariz pelo bloqueio da acetilcolina, isto é reduzindo a função secretomotora, no entanto preservando a inervação simpática, o que salvaguarda a vasoconstrição e o encolhimento da mucosa. O procedimento não é isento de dor, mas com poucos efeitos adversos e resultados bastante satisfatórios no alívio de sintomas de longa duração (Zhang et al., 2017).

Alguns autores defendem o seu uso como solução para um dos maiores desafios da estética oral e dentária: os triângulos negros. Estes espaços surgem após inúmeros procedimentos como colocação de coroas, implantes, pontes, tratamento ortodôntico ou após doenças como a periodontite. A papila acaba por retrair no sentido cervical e expor a ameia interdentária. Além de ser uma preocupação estética provoca desconforto diário pois é uma causa de impactação alimentar. Nestes casos a toxina botulínica funciona como um preenchimento, levando a um aumento de volume da papila e ocupando parcial ou totalmente o espaço (Nayyar, 2014; Govindaraju et al., 2016).

A paralisia do nervo facial é uma condição que afeta a estética, função e a percepção psicossocial do indivíduo. A assimetria facial resultante agrava-se com o envelhecimento e com contração muscular involuntária desencadeada por outro movimento voluntário, isto é, sincinesia. Esta condição tem diversas etiologias, podendo ser de origem idiopática, traumática, infecciosa, congênita, vascular ou ainda tumoral ou cirúrgica. A toxina botulínica nestes casos não volta a restabelecer a inervação hemifacial, mas restabelece a harmonia facial e com isso tem um grande impacto na melhoria geral do paciente. Os resultados atualmente são bastante promissores e aceitáveis. Numa perspectiva futura, a toxina poderá ser usada como adjuvante à fisioterapia (Salles, Ferreira, Remigio, Moraes & Gemperli, 2015; Cooper, Lui & Nduka, 2017).

Existem alguns autores que mencionam o seu potencial na Ortodontia como adjuvante e na prevenção da recidiva. Esta visão surge na medida em que a influência da memória muscular nos movimentos dentários já é estudada e conhecida. O relaxamento muscular obtido permite uma diminuição da intensidade das forças produzidas aquando da contração, o que limita a sua ação nas peças dentárias. Poderá eventualmente ser um adjuvante em casos mais complexos, em que é necessário recorrer à cirurgia ortognática já abordada anteriormente. Além de promover uma estabilidade às estruturas intervencionadas para uma melhor cicatrização, alia-se o seu efeito relaxante de modo a prevenir recidivas em mordidas profundas (Srivastava, Kharbanda, Pal & Shah, 2015; Mücke et al., 2016).

O mesmo efeito miorrelaxante pode ser benéfico no término imediato e como acompanhamento de uma reabilitação oral com próteses removíveis. Pacientes edêntulos durante longos períodos temporais, com perda de dimensão vertical, e reabilitados com próteses parciais ou totais tendem a apresentar uma atividade muscular mastigatória alterada. Esta ação irregular ou descoordenada surge pois todo o sistema tende a adaptar a sua função às condições existentes. Nesta perspectiva, a fase de adaptação às próteses removíveis novas, partindo do princípio que foram bem planeadas e executadas, pode registar melhorias. Uma fase de adaptação positiva melhora o bem-estar geral, a mastigação e ainda a receptividade às próteses caso sejam as primeiras. Ainda como complemento, cumprindo o objetivo de restabelecer a dimensão vertical do paciente, é igualmente possível injetar a neurotoxina na trajetória do sulco nasolabial até

a linha da mandíbula. Este pequeno procedimento permite diminuir a ação do músculo depressor do ângulo da boca de modo a que os cantos da boca não apareçam a um nível tão baixo. Esta solução é puramente estética, pois normalmente associamos os cantos da boca descaídos a uma pessoa idosa. Este seria um procedimento complementar para rejuvenescer o paciente, caso pedido e desejado, a par da reabilitação oral (Srivastava et al., 2015).

III. CONCLUSÃO

Analisando retrospectivamente o rótulo atribuído à toxina botulínica, este foi-se adaptando às sociedades das épocas e evoluindo com elas. Atualmente cimentou a sua posição na Medicina Estética e em áreas tão díspares como a oftalmologia, neurologia, urologia, gastroenterologia, psiquiatria, entre outras, como um tratamento eficaz e seguro.

A polivalência terapêutica e o potencial futuro da toxina botulínica tornam-na num fármaco bastante atrativo. Adicionalmente, o seu efeito é notado passado dois a três dias e normalmente atinge-se o pico do efeito às duas semanas. Sendo simultaneamente uma solução minimamente invasiva, todos estes fatores têm um efeito motivador e tranquilizador no doente pois normalmente o tratamento para a generalidade das condições clínicas encontradas passa pela farmacoterapia ou cirurgia. Em muitos casos é possível adiar ou mesmo não recorrer à medidas mais invasivas. Contudo, o efeito é temporário e após três ou quatro meses será necessária uma nova injeção.

A versatilidade demonstrada acaba por ser uma grande vantagem nas mãos de um médico dentista. O facto de ser conhecedor da anatomia das áreas da cabeça e pescoço é um dos trunfos tidos por autores que defendem que o médico dentista deveria aplicar toxina botulínica. Idealmente este tratamento estaria incluído numa vertente mais clínica, para tratar situações como bruxismo, disfunções temporomandibulares, ou por exemplo ser adjuvante numa reabilitação oral com próteses ou implantes. Normalmente a toxina botulínica não é considerada como um tratamento de primeira linha. No entanto, pode resultar muito bem como complemento à reabilitação oral por equilibrar ou diminuir as forças oclusais ou com efeitos estéticos, melhorando a cicatrização após cirurgias ou biópsias ou ainda em casos de sialorreia ou enxaquecas. A aplicação da toxina botulínica acaba por beneficiar tanto o clínico, na medida em que diminui o tempo de trabalho na cadeira ou potencializando os resultados clínicos, como o paciente por ser menos doloroso e mais conveniente. O importante é saber e perceber que este potencial existe e que está à disposição do médico dentista e que poderá ser uma solução fácil para um plano de tratamento difícil.

Numa perspetiva futura, estas injeções periódicas poderiam facilitar o trabalho do médico dentista em situações clínicas mais exigentes, como em casos de distúrbios de crescimento, desenvolvimento ou de várias desordens. A título de exemplo, uma reabilitação oral com próteses parciais removíveis num paciente com distúrbios de fala, vulgo gaguez, poderá obter resultados surpreendentes e bastante satisfatórios. Na verdade, a aplicabilidade da toxina botulínica em Medicina Dentária está cheia de possibilidades.

Infelizmente a literatura atual providencia pouca evidência científica. São necessários mais estudos, tanto a nível químico e biológico da toxina, desde a sua ingestão à sua excreção, visto que entendendo estes mecanismos consegue-se moldar a toxina de acordo com as nossas necessidades terapêuticas. É igualmente pertinente desenvolver a investigação nessa direção para que as novas indicações terapêuticas sejam reguladas e protocoladas, porque as principais limitações na literatura prendem-se com poucos estudos randomizados e controlados, amostras de dimensões reduzidas e ausência de *follow-up* a longo prazo.

IV. BIBLIOGRAFIA

- Alimohammadi, M., & Punga, A. (2017). Neurophysiological Measures of Efficacy and Safety for Botulinum Toxin Injection in Facial and Bulbar Muscles: Special Considerations. *Toxins*, 9(11), 352. <https://doi.org/10.3390/toxins9110352>
- Alvarenga, A., Campos, M., Dias, M., Melão, L., & Estevão-Costa, J. (2017). BOTOX-A injection of salivary glands for drooling. *Journal of Pediatric Surgery*, 52(8), 1283–1286. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2016.09.074>
- Ataran, R., Bahramian, A., Jamali, Z., Pishahang, V., Sadeghi Barzegani, H., Sarbakhsh, P., & Yazdani, J. (2017). The Role of Botulinum Toxin A in Treatment of Temporomandibular Joint Disorders: A Review. *Journal of Dentistry (Shiraz, Iran)*, 18(3), 157–164. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29034269> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5634354>
- Brin, M. F., Kirby, R. S., Slavotinek, A., Miller-Messana, M. A., Parker, L., Yushmanova, I., & Yang, H. (2016). Pregnancy outcomes following exposure to onabotulinumtoxinA. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 25(2), 179–187. <https://doi.org/10.1002/pds.3920>
- Čapek, P., & Dickerson, T. J. (2010). Sensing the deadliest toxin: Technologies for botulinum neurotoxin detection. *Toxins*, 2(1), 24–53. <https://doi.org/10.3390/toxins2010024>
- Chambers, A. (2018). Effects of Botulinum Toxin A Observed During Early Scar Formation Following Rhytidectomy: Controlled, Double-Blinded Pilot Study. *The American Journal of Cosmetic Surgery*, 074880681879452. <https://doi.org/10.1177/0748806818794528>

- Chen, Y. W., Chiu, Y. W., Chen, C. Y., & Chuang, S. K. (2015). Botulinum toxin therapy for temporomandibular joint disorders: A systematic review of randomized controlled trials. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 44(8), 1018–1026. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2015.04.003>
- Cohen, J. L., & Scuderi, N. (2017). Safety and patient satisfaction of abobotulinumtoxinA for aesthetic use: A systematic review. *Aesthetic Surgery Journal*, 37(January 2016), S32–S44. <https://doi.org/10.1093/asj/sjx010>
- Cooper, L., Lui, M., & Nduka, C. (2017). Botulinum toxin treatment for facial palsy: A systematic review. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*, 70(6), 833–841. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2017.01.009>
- Dolly, J. O., & Aoki, K. R. (2006). The structure and mode of action of different botulinum toxins. *European Journal of Neurology*, 13 Suppl 4, 1–9. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01648.x>
- Ferraz dos Santos, B., Dabbagh, B., Daniel, S. J., & Schwartz, S. (2016). Association of onabotulinum toxin A treatment with salivary pH and dental caries of neurologically impaired children with sialorrhea. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 26(1), 45–51. <https://doi.org/10.1111/ipd.12156>
- Gardner, A. P., & Barbieri, J. T. (2018). Light chain diversity among the botulinum neurotoxins. *Toxins*, 10(7). <https://doi.org/10.3390/toxins10070268>
- Gilhus, N. E., & Verschuuren, J. J. (2015). Myasthenia gravis: Subgroup classification and therapeutic strategies. *The Lancet Neurology*, 14(10), 1023–1036. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00145-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00145-3)
- Govindaraju, P., Sadand, S., Venugopal, S., kumar Ramaiah, S., Mathew, M., Chikkanayakanahally Parashuram, S., & Sethuraman, S. (2016). Botulinum toxin - An Innovative Treatment Approach In Dental Practice. *Journal of Young Pharmacists*, 8(1), 02–05. <https://doi.org/10.5530/jyp.2016.1.2>

- Grosset, D. G., Tyrrell, E. G., & Grosset, K. A. (2015). Switch from abobotulinumtoxinA (Dysport®) to incobotulinumtoxinA (Xeomin®) botulinum toxin formulation: A review of 257 cases. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 47(2), 183–186. <https://doi.org/10.2340/16501977-1895>
- Guarda-nardini, L., Stecco, A., Stecco, C., Masiero, S., Manfredini, D., Sc, M., ... Al, G. E. T. (2012). Myofascial Pain of the Jaw Muscles : Comparison of Short-Term Effectiveness of Botulinum Toxin Injections and Fascial Manipulation Technique. *The Journal of Craniomandibular Practice*, 30(2), 95–102. <https://doi.org/10.1179/crn.2012.014>
- Huang, W., Foster, J. A., & Rogachefsky, A. S. (2000). Pharmacology of botulinum toxin. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 43(2), 249–259. <https://doi.org/10.1067/mjd.2000.105567>
- Jankovic, J. (2018). An update on new and unique uses of botulinum toxin in movement disorders. *Toxicon*, 147, 84–88. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2017.09.003>
- Kesner, V. G., Oh, S. J., Dimachkie, M. M., & Barohn, R. J. (2018). Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. *Neurologic Clinics*, 36(2), 379–394. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.01.008>
- Kim, H.-S., Yun, P.-Y., & Kim, Y.-K. (2016). A clinical evaluation of botulinum toxin-A injections in the temporomandibular disorder treatment. *Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery*, 38(1), 5. <https://doi.org/10.1186/s40902-016-0051-7>
- Lee, H.-J., Kim, S.-J., Lee, K.-J., Yu, H.-S., & Baik, H.-S. (2017). Repeated injections of botulinum toxin into the masseter muscle induce bony changes in human adults: A longitudinal study. *Korean Journal of Orthodontics*, 47(4), 222–228. <https://doi.org/10.4041/kjod.2017.47.4.222>
- Lovati, C., & Giani, L. (2017). Action mechanisms of Onabotulinum toxin-A: hints for selection of eligible patients. *Neurological Sciences*, 38, 131–140. <https://doi.org/10.1007/s10072-017-2884-y>

- Ludlow, C. L. (1990). Treatment of Speech and Voice Disorders With Botulinum Toxin. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 264(20), 2671. <https://doi.org/10.1001/jama.1990.03450200079035>
- Majid, O. W. (2010). Clinical use of botulinum toxins in oral and maxillofacial surgery. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 39(3), 197–207. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2009.10.022>
- Manfredini, D., Guarda-nardini, L., Winocur, E., Piccotti, F., Ahlberg, J., & Lobbezoo, F. (2011). Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: a systematic review of axis I epidemiologic findings. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics*, 112(4), 453–462. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2011.04.021>
- Mathevon, L., Michel, F., Decavel, P., Fernandez, B., Parratte, B., & Calmels, P. (2015). Muscle structure and stiffness assessment after botulinum toxin type A injection. A systematic review. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 58(6), 343–350. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2015.06.002>
- Mittal, R., Single, M., & Aggarwal, H. (2017). Healing Effect of Botox in Dental Office. *Journal of Oral Health and Community Dentistry*, 11(April), 13–18.
- Mittal, S. O., Clinic, M., Jabbari, B., & Haven, N. (2018). Botulinum Toxin Treatment of Neuropathic Pain. In *Botulinum Toxin Treatment in Clinical Medicine* (pp. 167–191). Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-56038-0_10
- Morra, M. E., Elgebaly, A., Elmaraezy, A., Khalil, A. M., Altibi, A. M. A., Vu, T. L.-H., ... Hirayama, K. (2016). Therapeutic efficacy and safety of Botulinum Toxin A Therapy in Trigeminal Neuralgia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The Journal of Headache and Pain*, 17(1), 63. <https://doi.org/10.1186/s10194-016-0651-8>

- Moura, D., Lima, E., Lins, R., Souza, R., Martins, A., & Gurgel, B. (2017). The treatment of gummy smile: integrative review of literature. *Revista Clínica de Periodoncia, Implantología y Rehabilitación Oral*, 10(1), 26–28. <https://doi.org/10.4067/S0719-01072017000100026>
- Mücke, T., Löffel, A., Kanatas, A., Karnezi, S., Rana, M., Fichter, A., ... Loeffelbein, D. J. (2016). Botulinum toxin as a therapeutic agent to prevent relapse in deep bite patients. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 44(5), 584–589. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2016.01.021>
- Nagi, R., Patil, D. J., Sahu, S., Jain, S., & Naidu, G. S. (2017). Botulinum toxin in the management of head and neck disorders. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 123(4), 419–428. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2016.11.009>
- Nasr, M. W., Jabbour, S. F., Sidaoui, J. A., Haber, R. N., & Kechichian, E. G. (2016). Botulinum Toxin for the Treatment of Excessive Gingival Display: A Systematic Review. *Aesthetic Surgery Journal*, 36(1), 82–88. <https://doi.org/10.1093/asj/sjv082>
- Nayyar, P. (2014). B OTOX : Broadening the Horizon of Dentistry. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*, 8(12), ZE25-ZE29. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/11624.5341>
- Park, H. U., Kim, B. I., Kang, S. M., Kim, S. T., Choi, J. H., & Ahn, H. J. (2013). Changes in masticatory function after injection of botulinum toxin type A to masticatory muscles. *Journal of Oral Rehabilitation*, 40(12), 916–922. <https://doi.org/10.1111/joor.12111>
- Patel, S. (2018). Post-treatment advice following botulinum toxin injections: a review. *Journal of Aesthetic Nursing*, 7(5), 240–246. <https://doi.org/10.12968/joan.2018.7.5.240>

- Patil, S., Willett, O., Thompkins, T., Hermann, R., Ramanathan, S., Cornett, E. M., ... Kaye, A. D. (2016). Botulinum Toxin: Pharmacology and Therapeutic Roles in Pain States. *Current Pain and Headache Reports*, 20(3), 15. <https://doi.org/10.1007/s11916-016-0545-0>
- Pedron, I. G., & Mangano, A. (2018). Gummy Smile Correction Using Botulinum Toxin With Respective Gingival Surgery. *Journal of Dentistry (Shiraz, Iran)*, 19(3), 248–252. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30175196>
- Pirazzini, M., Carle, S., Barth, H., Rossetto, O., & Montecucco, C. (2018). Primary resistance of human patients to botulinum neurotoxins A and B. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 5(8), 971–975. <https://doi.org/10.1002/acn3.586>
- Pirazzini, M., Rossetto, O., Eleopra, R., & Montecucco, C. (2017). Botulinum Neurotoxins: Biology, Pharmacology, and Toxicology. *Pharmacological Reviews*, 69(2), 200–235. <https://doi.org/10.1124/pr.116.012658>
- Prechel, U., Ottl, P., Ahlers, O. M., & Neff, A. (2018). The Treatment of Temporomandibular Joint Dislocation. *Deutsches Ärzteblatt Online*, 59–64. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0059>
- Prodromidou, A., Frountzas, M., Vlachos, D. G., Vlachos, G. D., Bakoyiannis, I., Perrea, D., & Pergialiotis, V. (2015). Botulinum toxin for the prevention and healing of wound scars: A systematic review of the literature. *Plastic Surgery*, 23(4), 260–264. <https://doi.org/10.1177/229255031502300402>
- Racich, M. J. (2018). Occlusion, temporomandibular disorders, and orofacial pain: An evidence-based overview and update with recommendations. *Journal of Prosthetic Dentistry*, (June 2013), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2018.01.033>
- Restivo, D., Panebianco, M., Casabona, A., Lanza, S., Marchese-Ragona, R., Patti, F., ... Quartarone, A. (2018). Botulinum Toxin A for Sialorrhoea Associated with Neurological Disorders: Evaluation of the Relationship between Effect of Treatment and the Number of Glands Treated. *Toxins*, 10(2), 55.

<https://doi.org/10.3390/toxins10020055>

- Rossetto, O. (2018). *Botulinum Toxin Treatment in Clinical Medicine*. (B. Jabbari, Ed.). Cham: Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-56038-0>
- Sadick, N. S. (2003). Botulinum Toxin Type B. *Dermatologic Surgery*, 29(4), 348–351. <https://doi.org/10.1046/j.1524-4725.2002.29083.x>
- Salles, A. G., Da Costa, E. F., Ferreira, M. C., Do Nascimento Remigio, A. F., Moraes, L. B., & Gemperli, R. (2015). Epidemiologic Overview of Synkinesis in 353 Patients with Longstanding Facial Paralysis under Treatment with Botulinum Toxin for 11 Years. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 136(6), 1289–1298. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000001802>
- Sánchez, I., Gaud-Quintana, S., & Stern, J. (2017). Modified Lip Repositioning with Esthetic Crown Lengthening: A Combined Approach to Treating Excessive Gingival Display. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 37(1), e130–e134. <https://doi.org/10.11607/prd.3124>
- Sanders, D. B., Juel, V. C., Harati, Y., Smith, A. G., Peltier, A. C., Marburger, T., ... Jacobus, D. P. (2018). 3,4-diaminopyridine base effectively treats the weakness of Lambert-Eaton myasthenia. *Muscle and Nerve*, 57(4), 561–568. <https://doi.org/10.1002/mus.26052>
- Seok, H., & Kim, S.-G. (2018). Correction of Malocclusion by Botulinum Neurotoxin Injection into Masticatory Muscles. *Toxins*, 10(1), 27. <https://doi.org/10.3390/toxins10010027>
- Shah, S., Patel, V., Panchal, A., Mehta, H., Lecturer, S., & Nanavati, B. (2014). Botulinum Toxin - The New Paradigm A Review Article. *National Journal of Integrated Research in Medicine*, 5(3), 126–132. Retrieved from <http://widgets.ebscohost.com/prod/customerspecific/ns000290/authentication/index.php?url=https%3A%2F%2Fsearch.ebscohost.com%2Flogin.aspx%3Fdirect%3Dt>

rue%26AuthType%3Dip%2Ccookie%2Cshib%2Cuid%26db%3Da9h%26AN%3D115611335%26lang%3Dpt-br%26site%3Deds-live%26s

Simpson, L. (2013). The life history of a botulinum toxin molecule. *Toxicon*, 68, 40–59. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2013.02.014>

Sposito, M. M. de M. (2009). Toxina Botulínica do Tipo A: mecanismo de ação. *Acta Fisiátrica*, 16(1), 25–37. Retrieved from <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/0104-7795.20160009>

Srivastava, S., Kharbanda, S., Pal, U., & Shah, V. (2015). Applications of botulinum toxin in dentistry: A comprehensive review. *National Journal of Maxillofacial Surgery*, 6(2), 152. <https://doi.org/10.4103/0975-5950.183860>

Tinastepe, N., Küçük, B. B., & Oral, K. (2016). Botulinum toxin for the treatment of bruxism Botulinum toxin for the treatment of bruxism. *CRANIO®*, 33(4), 292–299. <https://doi.org/10.1080/08869634.2015.1097296>

White, S., Ahmed, B., & Ondhia, A. (2018). The effectiveness of Clostridium botulinum toxin A (Dysport ® , AbobotulinumtoxinA) in the management of temporomandibular dysfunction (TMD) and a small number of other maxillofacial conditions; an open cohort study. *Oral Surgery*, 11(3), 175–182. <https://doi.org/10.1111/ors.12338>

Zhang, E. Z., Tan, S., & Loh, I. (2017). Botulinum toxin in rhinitis: Literature review and posterior nasal injection in allergic rhinitis. *Laryngoscope*, 127(11), 2447–2454. <https://doi.org/10.1002/lary.26616>